Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. med. O. Geßner

Zur Pharmakologie einiger Triazoliumverbindungen II.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

STANFORD UNIVERSITY
AUG
2
1938
LIBRARY

vorgelegt von
HILDE KIRCHNER
appr. Zahnarzt
aus Rottleberode/Harz

Halle/Saale 1936

Referent: Professor Dr. med. O. Geßner
Korreferent: Geh. Med. Rat Prof. Dr. med. E. Abderhalden

Meinen lieben Eltern!

Inhaltsübersicht

Seite

I. Einleitung 5

II. Experimenteller Teil . . . . . 5—21

1. Allgemeine Vorbemerkungen . . . . . 5—6

2. Wirkung auf das Herz (Versuche am isolierten Froschherzen nach Straub) . . . . . 6—9

3. Wirkung auf die Blutgefäße:

a) Wirkung auf die isolierten Extremitätengefäße des Kaltblüters (Versuche am isolierten Froschgefäßpräparat nach Läwen-Trendelenburg) . . . . . 9—13

b) Wirkung auf die isolierten Extremitätengefäße des Warmblüters (Versuche am isolierten Katzenhinterschenkel nach Liebe) 13—14

c) Vergleich der Gefäßwirkung an den Froschgefäßen und an den Katzengefäßen 14

4. Blutdruckwirkung (Versuche am urethanisierten Kaninchen) . . 14—18

5. Wirkung auf den Darm (Versuche am isolierten Dünndarm des Kaninchens nach Magnus) . . . . . 18—20

6. Prüfung auf lokalanästhetische Wirkung (Versuche an der Cornea des Kaninchenauges) . . . . . 20—21

7. Prüfung auf Pupillenwirkung (Versuche am Katzenauge in situ) 21

III. Besprechung der Versuchsergebnisse . . . . . 21—22

IV. Zusammenfassung . . . . . 22—23

I. Einleitung

In seiner auf Veranlassung von Prof. Geßner durchgeführten Arbeit: „Zur Pharmakologie einiger Triazoliumverbindungen I." hat Erhart Schulze[1]) über die Toxizität, das Wirkungsbild, sowie über das Fehlen der vermuteten analgetischen Wirkung fünf verschiedener Triazoliumverbindungen berichtet.

Mir wurde die Aufgabe gestellt, die pharmakologische Prüfung derselben fünf Triazoliumverbindungen weiterzuführen. Und zwar sollte ich untersuchen, welche Wirkungen die Triazoliumverbindungen auf das Herz (das isolierte Froschherz), auf die Blutgefäße (die Extremitätengefäße von Frosch und Katze), auf den Blutdruck (am narkotisierten Kaninchen) und auf den Darm (den isolierten Dünndarm des Kaninchens) ausüben würden. Ferner sollte festgestellt werden, ob die Triazoliumverbindungen eine lokalanästhetische Wirkung (an der Hornhaut des Kaninchenauges) und eine Wirkung auf die Pupillen (am Katzenauge in situ) aufzuweisen hätten.

Geprüft wurden die von Herrn Professor Krollpfeiffer-Gießen zur Verfügung gestellten fünf folgenden Triazoliumverbindungen:

1. α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid,
2. α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazoliumchlorid,
3. α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazoliumchlorid,
4. 1.3-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid,
5. 1.2-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid.

Auf eine Wiedergabe der Konstitutionsformeln wird verzichtet, da diese Formeln bereits in der Einleitung der Arbeit von Erhart Schulze angeführt sind und dort eingesehen werden können. Im übrigen gilt die Einleitung der Dissertation von Erhart Schulze auch für meine Arbeit.

II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Vorbemerkungen

Bezüglich der Vorbemerkungen, insbesondere was die Herstellung und Aufbewahrung der Lösungen der Triazoliumverbindungen betrifft, verweise ich auf den entsprechenden Abschnitt II, 1 bei Erhart Schulze. Im übrigen ist noch folgendes zu bemerken:

Die Ringerlösung für die Versuche am Kaltblüter hatte stets die folgende Zusammensetzung:

Na Cl 6,0; K Cl 0,1; Ca Cl_2 0,25; Na HCO_3 0,1; Aqu. dest. ad. 1000,0.

Die Reaktion dieser Lösung war (gemessen mit dem Universal-Indikator von Merck) neutral.

Die Ringerlösung für die Versuche am Warmblüter setzte sich stets folgendermaßen zusammen:

Na Cl 9,25; K Cl 0,3; Ca Cl_2 0,3; Na HCO_3 0,1; Aqu. dest. ad. 1000,0.

Die Lösung reagierte ebenfalls neutral.

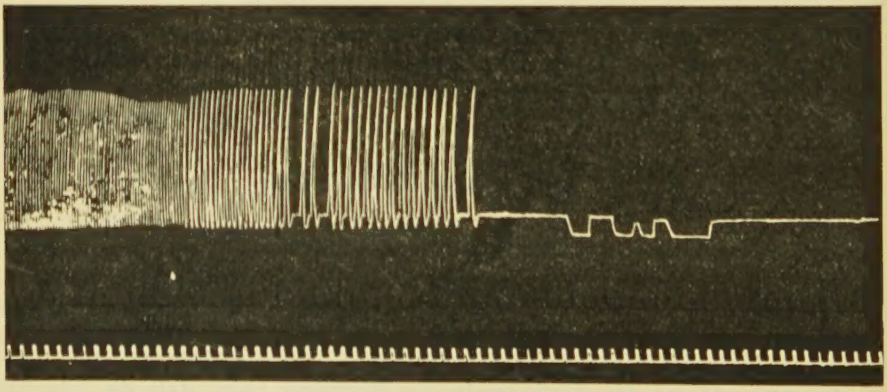
2. Wirkung auf das Herz

(Versuche am isolierten Froschherzen nach Straub)

Zur Prüfung der Herzwirkung benutzte ich nach der Methode von Straub isolierte Herzen des Landfrosches (Rana temporaria). Die vorsichtig präparierten Herzen schlugen an einer mit 1 ccm Ringerlösung gespeisten Kanüle und verzeichneten mittels eines mit der Herzspitze verbundenen Hebels ihre isotonischen Kontraktionen auf dem Kymographion mit sechsfacher Vergrößerung. Durch eine in die Straubkanüle eingeschmolzene Glaskapillare wurde die Kanülenflüssigkeit ständig mit fein perlendem Sauerstoff versorgt. Beim Wechseln des Kanüleninhaltes wurde durch dreimal wiederholtes Absaugen der alten und Wiederzufügen der frischen Lösung dafür Sorge getragen, daß praktisch erstens die erste Lösung völlig aus dem Herzen entfernt und daß zweitens gewährleistet wurde, daß die zur Anwendung gelangende Giftkonzentration der am Herzen einwirkenden wirklich entsprach.

Zunächst prüfte ich α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid, das sich in den Untersuchungen von Schulze als die giftigste der fünf Triazoliumverbindungen erwiesen hatte. Dabei zeigte sich, daß α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid bei Konzentrationen von 1 : 1 000 000 — 1 : 7500 keine sichtbaren Wirkungen hervorrief, d. h. das Kurvenbild blieb unverändert. Bei einer Lösung 1 : 5000 beobachtete ich eine eben sichtbare Abnahme der Hubhöhen, nach Ausspülen mit Ringerlösung trat sofort vollständige Erholung des Herzens ein. Bei Anwendung der Lösung 1 : 2500 traten, wie aus der Kurve in Abbildung 1 ersichtlich ist, erhebliche Frequenz- und Ueberleitungsstörungen auf, die Frequenz nahm zunächst um die Hälfte und später noch stärker ab.

Abbildung 1



Erklärung zu Abbild. 1: Isol. Froschherz nach Straub.
a: α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid 1:2500; b und c: Ringer.-Zeitmarken = je 5 Sekunden

Nach 2¾ Minuten trat Stillstand in Diastole ein, der sich auch trotz mehrfachem Auswaschen mit Ringerlösung nicht beheben ließ. In der Konzentration von 1 : 1000 bewirkte α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid sofortigen irreversiblen Herzstillstand in Diastole.

Da die Kurvenbilder bei Prüfung der anderen Triazoliumverbindungen am Froschherzen ähnliche Wirkungen wie nach Einwirkung des α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorids erkennen ließen, verzichte ich auf eine Wiedergabe von Kurven und Einzelbeschreibungen des Vergiftungsverlaufes und stelle die Ergebnisse aller Herzversuche in Tabelle 1 (s. S. 8) zusammen. Um eine Uebersicht über alle fünf geprüften Triazoliumsalze zu ermöglichen, nahm ich in Tabelle 1 auch die oben schon angeführten Untersuchungsergebnisse über das α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid mit auf.

Aus der Tabelle 1 ergibt sich, daß, wie am ganzen Tier (Schulze), α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid auch am isolierten Froschherzen die weitaus giftigste der fünf Triazoliumverbindungen ist.

Von den anderen Triazoliumverbindungen rief α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazoliumchlorid erst in einer Konzentration von 1 : 500 Veränderungen im Kurvenbild hervor, und zwar eine Abnahme der Hubhöhen um etwa 20 Prozent. Bei 1 : 100 fand sich eine sehr starke Abnahme der Hubhöhen um etwa 80 Prozent, weiterhin Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge und im Kontraktionsablauf bis zum Stillstand in Diastole nach etwas über 2 Minuten. Trotz mehrmaligem Ausspülen mit Ringerlösung trat keine Erholung des Herzens ein. Bei 1 : 50 sofortiger irreversibler Stillstand in Diastole.

α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazoliumchlorid zeigte in einer Konzentration von 1 : 1000 eine eben sichtbare Wirkung in Gestalt von Abnahme der Hubhöhen, die sich nach Zufuhr einer Lösung desselben Salzes 1 : 500 um etwa 20 Prozent erniedrigten. Gleichzeitig traten Unregelmäßigkeiten in der Schlagfolge und in den Kontraktionen ein, die sich aber nach mehrmaligem Auswaschen mit Ringerlösung vollständig beheben ließen. Bei 1 : 100 beobachtete ich qualitativ dieselben Erscheinungen wie bei 1 : 500, doch nahmen hier die Hubhöhen schneller ab, bis zum Stillstand in Diastole nach 25 Sekunden. Trotz mehrfachem Ausspülen mit Ringerlösung war hier keine Erholung herbeizuführen.

Das Kurvenbild des mit 1.3-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid behandelten Herzens wies sichtbare Veränderungen erst bei Anwendung einer Lösung von 1 : 100 auf, und zwar trat eine Abnahme der Hubhöhen um etwa 30 Prozent mit gleichzeitiger Abnahme der Frequenz ein, es erfolgte nach Ausspülen mit Ringerlösung vollständige Erholung des Herzens. Die Konzentration 1 : 50 rief noch stärkere Abnahme der Hubhöhen und der Frequenz hervor. Jedoch trat auch hier eine vollständige Erholung des Herzens nach mehrmaligem Ausspülen mit Ringerlösung ein. Erst bei der Konzentration 1 : 10 (10 Prozent!) erfolgte sehr schnelle Abnahme der Hubhöhen bis zum Stillstand in Diastole nach 10 Sekunden. Hier erholte sich das Herz trotz mehrfachem Ausspülen mit Ringerlösung nicht mehr.

1.2-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid rief in den Konzentrationen von 1 : 1 000 000 — 1 : 500 keine Veränderungen im Kurvenbild hervor, jedoch bei Anwendung einer Lösung von 1 : 100 eine starke Abnahme der Hubhöhen um etwa 80 Prozent mit starker Frequenzverlangsamung; es trat nach Auswaschen mit Ringerlösung eine langsame und unvollkommene Erholung des Herzens ein. Bei 1 : 50 beobachtete ich eine sehr starke Abnahme der Hubhöhen bis zum Stillstand in Diastole nach 5¾ Minuten; es stellte sich eine nur sehr unvollkommene Erholung nach mehrmaligem Ausspülen mit Ringerlösung ein. Durch 1 : 10 (10 Prozent) trat sofortiger irreversibler Stillstand ein.

Tabelle 1

Pharmakologische Wirkung einiger Triazoliumchloride auf das isolierte Froschherz nach Straub (Rana temporaria)

Konzentrat. d. Triazol.-verbindung.	α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazolium-chlorid	α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazolium-chlorid	α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazolium-chlorid	1.3-Dimethyl-benzotriazolium-chlorid	1.2-Dimethyl-benzotriazolium-chlorid
1 : 1000 000 — 1 : 7500	keine sichtbare Wirkung	keine sichtbare Wirkung	keine sichtbare Wirkung	keine sichtbare Wirkung	keine sichtbare Wirkung
1 : 5000	Eben sichtbare Abnahme d. Hubhöhen; vollständ. Erholung	„ „	„ „	„ „	„ „
1 : 2500	Abnahme d. Frequenz (um 50 %), Überleit. störungen; Stillst. in Diastole n. 2 3/4 Min. Keine Erholung	„ „	„ „	„ „	„ „
1 : 1000	Sofort irreversibler Stillstand in Diastole	„ „	Eben sichtb. Abnahme d. Hubhöh., vollst. Erhol.	„ „	„ „
1 : 500	nicht geprüft	Abnahme d. Hubhöhen um etwa 20 %; vollständige Erholung	Abnahme d. Hubhöhen um etw. 20 %, Unregelmäßigk. d. Schlagfolge u. d. Kontraktionsablaufes; vollst. Erholung	„ „	„ „
1 : 100	„ „	Stark. Abnahm. d. Hubhöhen (u. etw. 80 %), Unregelmäßigk. d. Schlagfolg. u. d. Kontraktionsabl. Stillst. i. Diastole n. 2 Min.; keine Erholung	Wie bei 1 : 500, aber schnellere Abnahme d. Hubhöhen. Stillstand i. Diastole nach 25 Sek. Keine Erholung	Deutliche Abnahme der Hubhöhen (um etwa 30 %) und der Frequenz, vollständ. Erholung	Starke Abnahme der Hubhöhen (um etwa 80 %) und d. Frequenz; verlangsamte und unvollständige Erholung
1 : 50	„ „	Sofort irreversibler Stillstand in Diastole	nicht geprüft	Starke Abnahme der Hubhöhen u. d. Frequenz, vollst. Erhol.	Stärkste Abnahme der Hubhöh. b. z. Stillst. in Diastole nach 5 3/4 Min. Unvollst. Erholung
1 : 10	„ „	nicht geprüft	„ „	Irreversibler Stillst. in Diastole n. 10 Sek.	Sofort irreversibler Stillstand in Diastole

Zusammenfassend ist zu den Versuchen am isolierten Froschherzen zu sagen, daß sich die fünf Triazoliumverbindungen nach ihrer Herzwirksamkeit in derselben Reihenfolge ordnen lassen wie gemäß ihrer Toxizität für die Maus bei intravenöser Injektion. Auch hier hat α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid bei weitem die stärkste Wirkung, es folgen dann die beiden isomeren α-β-Naphtho-dimethyl-triazoliumchloride, von denen die 2.3-Verbindung, wie an der Maus, die giftigere ist. Die beiden isomeren Dimethyl-benzo-triazoliumchloride haben von den zu untersuchenden Präparaten die geringste Herzwirksamkeit. Die 1.2-Verbindung ist etwas giftiger als die 1.3-Verbindung. Für eine besondere zellschädigende Wirkung der Triazoliumpräparate dürfte die Tatsache sprechen, daß die Erholung zögernd und unvollkommen war, besonders bei α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid trat dies deutlich in die Erscheinung.

3. Wirkung auf die Blutgefäße:

a) Wirkung auf die isolierten Extremitätengefäße des Kaltblüters

(Versuche am isolierten Froschgefäßpräparat nach Läwen-Trendelenburg)

Bei den Versuchen zur Ermittelung der Gefäßwirkung der Triazoliumverbindungen am Läwen-Trendelenburg'schen Froschgefäßpräparat ging ich folgendermaßen vor: Nach Enthaupten großer Wasserfrösche (Rana esculenta) und sorgfältigem Ausbohren des Rückenmarks entfernte ich sämtliche überflüssigen Baucheingeweide und führte eine feine Glaskanüle luftfrei in die Aorta abdominalis ein. Die Kanüle wurde mittels eines Ventilgummischlauches luftfrei mit einem von Professor Gürber im Pharmakologischen Institut Marburg angegebenen und von Geßner[2]) mehrfach beschriebenen Apparat verbunden. Mit diesem Apparat war es möglich, erstens stets mit konstantem Druck zu arbeiten, der immer 15 cm betrug, zweitens unmittelbar die gewünschten Endkonzentrationen zur Anwendung zu bringen, drittens durch einfache Drehung des Vierwegehahnes von einer Lösung zur anderen innerhalb einer Sekunde umzuschalten. Die durch die Aorta abdominalis eintretende Flüssigkeit floß aus den durchschnittenen Venae renales und der Vena abdominalis aus und tropfte von den Zehenspitzen des Frosches gleichmäßig ab. Auf die Unterbindung der Venae renales und die Beschränkung des Ausflusses auf die dann mit einer Kanüle zu versehende Vena abdominalis wurde verzichtet, weil erfahrungsgemäß auch mit der vereinfachten Methode bei richtiger Lagerung die Durchströmungsflüssigkeit restlos erfaßt werden kann, und weil ich im übrigen nicht Tropfen zählte, sondern die Durchströmungsflüssigkeit in ccm maß. Die ausfließende Durchströmungsflüssigkeit wurde durch besondere Lagerung des Frosches insgesamt über einen angefeuchteten Wollfaden tropfenweise in fein graduierte 10-ccm-Meßzylinder geleitet und so das Durchflußvolumen auf 0,05 ccm genau alle 2 Minuten bestimmt. Die Versuche wurden erst dann begonnen, wenn die Durchströmungsmenge mit Ringerlösung sich auf eine gleichbleibende Durchflußmenge pro 2 Minuten eingestellt hatte. War der Punkt erreicht (nach ¾ bis 1 Stunde), so schaltete ich auf eine der Giftkonzentrationen um und beobachtete nun, meistens 4mal 2 Minuten, ob und in welcher Weise sich die Durchflußmenge änderte. War die Aenderung gleich in den ersten 2 Minuten sehr groß, vor allen Dingen, wenn es sich um eine Verengerung handelte, so ließ ich die Giftlösung nicht weiter einströmen, sondern schaltete sogleich auf Ringerlösung um, da sonst eine Erholung des Präparates nicht mehr zu erwarten war. Die Ringerdurchströmung nach vorheriger Giftanwendung setzte ich so lange fort, bis volle

oder annähernd volle Erholung eingetreten war, oder aber, bis sich zeigte, daß eine Erholung nicht mehr zu erwarten war, wie dies z. B. bei Anwendung der höheren Konzentrationen der Triazoliumverbindungen der Fall war. Im Anfang durchströmte ich teilweise mit den Jodiden der Triazoliumverbindungen, wiederholte aber alle diese Versuche mit den im Institut aus den Jodiden durch Umwandlung mit Silberchlorid dargestellten Chloridlösungen der Triazoliumverbindungen, um dem Einwand zu entgehen, daß bei Prüfung der Triazoliumjodide eine Jodidwirkung mit im Spiele sein könnte. Dieser Einwand wäre auch durchaus berechtigt, da sich bei manchen Konzentrationen der Jodide eine deutliche Gefäßerweiterung zeigte, welche bei der Durchströmung mit den entsprechenden Chloridkonzentrationen fehlte.

Die im folgenden mitgeteilten Versuchsergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die Lösungen der Chloride.

Als Beispiel dafür, wie die Versuche ausgeführt wurden, lasse ich ein Versuchsprotokoll folgen:

21. II. 1936

Rana esculenta Nr. 28, 75 g

Läwen-Trendelenburgsches Präparat. Durchströmungsflüssigkeit: Ringerlösung für Kaltblüter mit $NaHCO_3$; $P_H = 7{,}0$; Durchströmungsflüssigkeit mit O_2 gesättigt. Triazol.salz = α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid.

9^{20} Präparation begonnen,
9^{24} Anschluß an die Apparatur, Vorversuch,
10^{20} Beginn des Hauptversuches.

Zeit:	Durchströmungsflüssigkeit:	ccm Ausflußmenge pro 2 Minuten:	Änderung der Ausflußmenge in %: (Normal = 100)
10^{22}	Ringer	3,55	± 0
10^{24}	„	3,55	± 0
10^{26}	„	3,55	± 0
10^{28}	„	3,55	± 0
10^{30}	Triazol.salz 1 : 10 000	3,4	— 4
10^{32}	„ 1 : 10 000	3,0	— 15
10^{34}	„ 1 : 10 000	2,8	— 21
10^{36}	„ 1 : 10 000	2,65	— 26
10^{38}	Ringer	2,7	— 24
10^{40}	„	2,8	— 21
10^{42}	„	2,85	— 20
10^{44}	„	2,9	— 18
10^{46}	„	3,0	— 15
10^{48}	„	3,1	— 13
10^{50}	„	3,25	— 8
10^{52}	„	3,25	— 8
10^{54}	„	3,3	— 7
10^{56}	„	3,5	— 1
10^{58}	„	3,55	± 0
11^{00}	„	3,55	± 0

Da es aus Raummangel nicht angängig und auch nicht nötig erschien, die Versuchsprotokolle aller Einzelversuche ausführlich (wie auf S. 10) wiederzugeben (im ganzen wurden zu den Durchströmungsversuchen 200 Läwen-Trendelenburgsche Froschgefäßpräparate benutzt) und um eine bessere Uebersicht zum Vergleich der Gefäßwirkung der einzelnen Triazoliumpräparate untereinander zu erreichen, habe ich die Ergebnisse der Versuche am Läwen-Trendelenburgschen Froschgefäßpräparat in der folgenden Tabelle *2* zusammengefaßt.

Tabelle 2

Wirkung einiger Triazoliumverbindungen auf die Froschblutgefäße

Versuche am isolierten Froschgefäßpräparat nach Läwen-Trendelenburg (Rana esculenta)

Konzentrationen der Triazoliumchloride	α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triaz.-chlorid	α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triaz.-chlorid	α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triaz.-chlorid	1.3-Dimethyl-benzo-triazo-liumchlorid	1.2-Dimethyl-benzo-triazo-liumchlorid
1 : 1 000 000 000 (10^{-9})	— 3% E+ 8	± 0%	± 0%	± 0%	± 0%
1 : 100 000 000 (10^{-8})	— 4% E+ 8	± 0%	± 0%	± 0%	± 0%
1 : 10 000 000 (10^{-7})	— 6% E+ 8	± 0%	± 0%	± 0%	± 0%
1 : 1000 000 (10^{-6})	—14% E+10	— 9% E+ 8	—10% E+ 8	— 5% E+ 8	— 4% E+14
1 : 100 000 (10^{-5})	—16% E+16	—14% E+14	—11% E+ 8	— 9% E+ 8	— 6% E+14
1 : 10 000 (10^{-4})	—26% E+20	—16% E+14	—12% E+ 8	—15% E+12	—13% E+14
1 : 1 000 (10^{-3})	—55%*) E—	—34% E+14	—35% E+20	—18% E+16	—33% E+20 (unvollständig)
1 : 500	—100% E—	—43% E—	—48% E—	—34% E—	—67% E—

Zeichenerklärung: Die Prozentzahlen bedeuten Aenderung nach 8 Minuten langer Durchströmung, und zwar: + = Zunahme (Gefäßerweiterung), − = Abnahme (Gefäßverengerung). E+ bedeutet Erholung, E− keine Erholung nach Auswaschung mit Ringer. Die Zahl hinter E+ gibt die Dauer der Auswaschung mit Ringer bis zur Erholung in Minuten an.

Wie aus Tabelle *2* hervorgeht, war mit α-β-Naphtho-2.3-diphenyltriazoliumchlorid schon in einer Konzentration von 1 : 1 000 000 000 (10^{-9}) eine geringe Gefäßverengerung, aber nur um etwa 3 Prozent, zu erzielen, nach Umschalten auf Ringer trat eine vollkommene Erholung innerhalb 8 Minuten ein. Diese Gefäßverengerung stieg bei 1 : 100 000 000 (10^{-8}) auf 4 Proz., bei 1 : 10 000 000 (10^{-7}) auf 6 Prozent, auch hier war nach Umschalten auf Ringer nach 8 Minuten eine vollkommene Erholung zu sehen. Um einen Irrtum auszuschalten, prüfte ich die Konzentrationen 10^{-9}, 10^{-8} und 10^{-7} jede an sechs Froschgefäßpräparaten und erhielt jedesmal praktisch dieselben Ergebnisse. Bei 1 : 1 000 000 (10^{-6}) betrug die Gefäßverengerung 14 Prozent, jedoch war eine Erholung des Präparates erst nach

*) In diesem Falle trat schon nach 4 Minuten eine Gefäßverengerung von 55 Prozent ein.

10 Minuten möglich; 1 : 100 000 (10^{-5}) rief eine Verengerung um 16 Prozent hervor, das Präparat erholte sich beim Umschalten auf Ringer nach 16 Minuten; bei einer Konzentration von 1 : 10 000 (10^{-4}) stieg die gefäßverengernde Wirkung auf 26 Prozent, hier dauerte die Erholung des Präparates 20 Minuten. Die Konzentration 1 : 1000 (10^{-3}) zeigte schon nach 4 Minuten eine Gefäßverengerung von 55 Prozent, sofortiges Umschalten auf Ringerlösung führte nicht zur Erholung, vielmehr zeigte sich fortschreitende Gefäßverengerung; das Präparat erholte sich überhaupt nicht mehr. Die Konzentration 1 : 500 rief innerhalb von 4 Minuten eine 100prozentige irreversible Gefäßverengerung hervor.

α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazoliumchlorid war in den Konzentrationen 1 : 1 000 000 000 (10^{-9}) bis 1 : 10 000 000 (10^{-7}) wirkungslos, erst bei Anwendung einer Lösung von 1 : 1 000 000 (10^{-6}) trat eine geringe Gefäßverengerung (um 9 Prozent) ein, die jedoch bei Durchströmung mit Ringerlösung innerhalb 8 Minuten vollkommen aufgehoben wurde. 1 : 100 000 (10^{-5}) rief eine Gefäßverengerung von 14 Prozent, 1 : 10 000 (10^{-4}) eine von 16 Prozent und 1 : 1000 (10^{-3}) eine von 34 Prozent hervor; bei diesen drei Konzentrationen war eine Erholung der Präparate nach 14 Minuten bei Umschalten auf Ringerlösung möglich. Bei 1 : 500 war eine Verengerung um 43 Prozent festzustellen, jedoch war hier keine Erholung des Präparates mehr zu erzielen.

α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazoliumchlorid zeigte sich ebenso wie das α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazoliumchlorid in den Konzentrationen 1 : 1 000 000 000 (10^{-9}) bis 1 : 10 000 000 (10^{-7}) wirkungslos. Es rief genau wie die isomere 1.3-Verbindung von 1 : 1 000 000 (10^{-6}) ab Gefäßverengerung in ähnlichem Ausmaß hervor (s. Tabelle 2 S. 11).

1.3-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid erzeugte eine gefäßverengernde Wirkung bei 1 : 1 000 000 (10^{-6}) um 5 Prozent, bei 1 : 100 000 (10^{-5}) eine um 9 Prozent; bei diesen beiden Konzentrationen war eine vollständige Erholung der Präparate nach 8 Minuten möglich. Bei 1 : 10 000 (10^{-4}) verstärkte sich diese Wirkung auf 15 Prozent, hier verlängerte sich die Erholungszeit des Präparates auf 12 Minuten. Die Konzentration 1 : 1000 (10^{-3}) rief eine Gefäßverengerung von 18 Prozent hervor, die Erholungszeit dauerte 16 Minuten. Bei 1 : 500 stieg die Verengerung auf 34 Prozent, hier war keine Erholung mehr herbeizuführen.

1.2-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid rief in den Konzentrationen 1 : 1 000 000 (10^{-6}) 4 Prozent, bei 1 : 100 000 (10^{-5}) 6 Prozent, bei 1 : 10 000 (10^{-4}) 13 Prozent Verengerung hervor, die vollständige Erholung dieser Präparate war innerhalb 14 Minuten herbeizuführen. Die Konzentration 1 : 1000 (10^{-3}) erzeugte Gefäßverengerung um 33 Prozent, die Erholung war nicht mehr vollständig. Bei Anwendung einer Lösung 1 : 500 wurde eine Gefäßverengerung von 67 Prozent beobachtet, das Präparat erholte sich nicht mehr.

Zusammenfassend ist zu den Versuchen zu sagen, daß alle fünf Triazoliumverbindungen am Lawen-Trendelenburgschen Froschgefäßpräparat eine Gefäßverengerung hervorriefen, und zwar nahm diese gefäßverengernde Wirkung bei jeder Triazoliumverbindung mit steigender Konzentration der geprüften Verbindungen ständig zu. In ihrer gefäßverengernden Wirksamkeit wiesen die fünf Präparate dieselbe Reihenfolge auf, wie in ihrer Herzwirkung am isolierten Froschherzen und in ihrer Toxizität für die Maus bei intravenöser Injektion.

α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid rief bei weitem die stärkste Gefäßverengerung hervor, selbst schon in den niederen Konzentrationen von 1 : 1 000 000 000 (10^{-10}) bis 1 : 10 000 000 (10^{-7}), wodurch sich diese Triazoliumverbindung in ihrer Gefäßwirksamkeit quantitativ fast dem Adrenalin nähert; in qualitativer Hinsicht spricht die schlechte Erholung gegen eine adrenalinartige Wirkung. Bei den übrigen Triazoliumverbindungen traten mit diesen geringen

Konzentrationen noch keine sichtbaren Wirkungen ein. Von den beiden isomeren α-β-Naphtho-dimethyl-triazoliumverbindungen wirkte wieder die 2.3-Verbindung stärker als die 1.3-Verbindung, während von den beiden isomeren Benzo-Verbindungen die 1.2-Verbindung bedeutend stärker als die 1.3-Verbindung wirkte.

b) Wirkung auf die isolierten Extremitätengefäße des Warmblüters

(Versuche am isolierten Katzenhinterschenkel nach Liebe[3])

An die Versuche am Froschgefäßpräparat schloß ich Versuche am Katzenhinterschenkel an, um festzustellen, wie die Triazoliumpräparate auf die Gefäße des Warmblüters einwirken würden.

Versuchsanordnung: Die Katzen wurden in tiefer Aethernarkose durch beiderseitigen Karotisschnitt vollständig entblutet, dann wurden die Hinterbeine im Hüftgelenk so hoch wie möglich exartikuliert. In die Arteria femoralis jedes Hinterbeines führte ich eine Kanüle ein, mittels dieser Kanüle wurde jedes Präparat luftfrei mit einem der oben (S. 9) angeführten Durchströmungsapparate verbunden. Die durch die Arteria femoralis eintretende Flüssigkeit floß aus der möglichst weit zentralwärts durchschnittenen Vena femoralis aus und wurde so gesammelt, daß der Ausfluß restlos auf 0,05 ccm genau alle 2 Minuten in kleinen 10-ccm-Meßzylindern aufgefangen werden konnte.

Da die Versuche im übrigen ebenso ausgeführt wurden wie die Versuche mit dem Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat, verzichte ich hier auf die Wiedergabe eines Versuchsprotokolls ganz und stelle auch hier die Ergebnisse der Versuche am isolierten Katzenhinterschenkel tabellarisch zusammen (s. Tabelle 3).

Tabelle 3

Wirkung einiger Triazoliumverbindungen auf die Katzenblutgefäße

Konzentrationen d. Triazoliumverbindung.	α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triaz.-chlor.	α-β-Naphtho-1.3-dimeth.-triaz.-chlor.	α-β-Naphtho-2.3-dimeth.-triaz.-chlor.	1.3-Dimeth-benzo-triaz.-chlorid	1.2-Dimeth.-benzo-triaz.-chlorid
1:1000 000 (10^{-6})	— 7% E+ 8	— 8% E+12	— 3% E+ 8	— 8% E+ 8	— 5% E+ 8
1: 100 000 (10^{-5})	— 8% E+14	— 3% E+10	— 5% E+16	—13% E+12	— 5% E+12
1: 10 000 (10^{-4})	—16% E+24	—16% E+16	—13% E+18	—15% E+14	— 8% E+14
1: 1 000 (10^{-3})	—22% E—	—18% E+20	—20% E+24	—10% E+20	—21% E+20
1: 500	nicht geprüft	—29% E—	—46% E—	—23% E—	—30% E—

Zeichenerklärung: Die Prozentzahlen bedeuten Aenderung nach 8 Minuten langer Durchströmung, und zwar: + = Zunahme (Gefäßerweiterung), — = Abnahme (Gefäßverengerung). E+ bedeutet Erholung, E— keine Erholung nach Auswaschung mit Ringer. Die Zahl hinter E+ gibt die Dauer der Auswaschung mit Ringer bis zur Erholung in Minuten an.

Aus der Tabelle 3 ist ersichtlich, daß bei jedem Triazoliumpräparat genau wie bei den Versuchen nach Läwen-Trendelenburg die gefäßverengernde Wirkung mit steigender Konzentration stetig zunahm.

α-β-Naphtho-2.3-Diphenyl-triazoliumchlorid wirkte auch auf die Katzenblutgefäße am stärksten gefäßverengernd, hier war schon bei 1 : 1000 keine Erholung des Präparates nach Umschalten auf Ringerlösung mehr möglich, vielmehr schritt die Gefäßverengerung trotz Ringer unaufhaltsam fort.

Dem α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid folgten in ihrer gefäßverengernden Wirksamkeit die beiden isomeren α-β-Naphtho-dimethyl-triazoliumchloride, und zwar rief, wie am Herzen und am Froschgefäßpräparat, die 2.3-Verbindung eine stärkere gefäßverengernde Wirkung hervor. Die isomeren Dimethylbenzo-triazoliumchloride wiesen analog ihrer Wirksamkeit am Herzen und am Läwen-Trendelenburgschen Froschgefäßpräparat die geringste Gefäßwirkung auf; auch hier wirkte die 1.2-Verbindung stärker als die 1.3-Verbindung.

c) Vergleich der Gefäßwirkung an den Froschgefäßen und an den Katzengefäßen

Alle fünf Triazoliumverbindungen riefen qualitativ sowohl an den Kalt- wie an den Warmblütergefäßen eine gleichartige, und zwar nur gefäßverengernde Wirkung hervor, die mit steigender Konzentration ständig zunahm. Quantitativ bestand hinsichtlich der wirksamen Schwellenkonzentrationen ebenfalls Uebereinstimmung, aber es zeigten sich Unterschiede insofern, als an den Froschgefäßen die Intensität der Gefäßverengerung (gemessen an der Abnahme der Durchflußmenge in Prozent) größer als an den Katzenblutgefäßen war, während die Dauer der Wirkung (gemessen an der Erholungszeit der Präparate) bei den Warmblütergefäßen länger als bei den Kaltblütergefäßen war.

4. Blutdruckwirkung
(Versuche am urethanisierten Kaninchen)

Schulze fand bei Bestimmung der Dosis letalis minima der fünf Triazoliumverbindungen, daß nach Einspritzung verschiedener Präparate die Augen der Versuchstiere, besonders bei Mäusen, und zwar auch nach subkutaner Injektion, stark hervortraten. Diese Beobachtung und die besonders bei α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid stark ausgeprägte gefäßverengernde Wirkung der untersuchten Stoffe waren die Veranlassung, nach einer etwaigen Wirkung der Triazoliumverbindungen auf den Blutdruck zu fahnden. Die hierzu erforderlichen Versuche führte ich am narkotisierten Kaninchen durch.

Die Versuchsanordnung war folgende: Die subkutan mit Urethan (1,0 g/kg in 20prozentiger Lösung) narkotisierten Kaninchen wurden nach Eintritt der Narkose in der üblichen Weise durch Freilegung der Vena jugularis und der Arteria carotis vorbereitet. In die peripherwärts abgeschnürte Vena jugularis wurde herzwärts eine 3-Wegehahn-Kanüle eingebunden, die zur Einspritzung der zu prüfenden Triazoliumlösungen diente. In die Carotis der anderen Halsseite wurde eine Glaskanüle eingeführt. Die Uebertragung des Druckes geschah, unter Zwischenschaltung einer 25prozentigen Magnesiumsulfatlösung, auf einen Blutwellenschreiber nach Frank, der mit einem Quecksilbermanometer vor jedem Versuch geeicht wurde. Durch eine Schreibvorrichtung wurde der Blutdruck auf der Trommel eines Schleifenkymographions verzeichnet. Nach Einführen einer Nasenkanüle ließ ich die natürliche Atmung durch eine Mareysche Kapsel ebenfalls auf der Trommel, über dem Blutdruck, aufschreiben. Die Zeit wurde durch einen Markiermagneten in Abständen von 2 Sekunden verzeichnet. Die Dauer der Einspritzung betrug bei jeder Triazoliumlösung 30 Sekunden.

Im folgenden gebe ich ein Versuchsprotokoll wieder.

Blutdruckversuch vom 23. 4. 1936

Kaninchen Nr. 3: 3,5 kg; urethanisiert mit 1,0 g/kg subkutan; Blutdruck aus der Carotis (Frank'scher Blutwellenschreiber); Atmung natürlich (Nasenkanüle, Marey'sche Kapsel); Injektionen der Triazoliumlösungen in die Vena jugularis.

Versuch mit α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid (abgekürzt α-β)

Zeit	Pharmaka intravenös	Blutdruckänderung in mm Quecksilber + = Steigerung — = Senkung	Pulsfrequenz pro 1 Minute	Bemerkungen
10^{55}	—	Anfangs-Druck 90	180	Beginn
11^{00}	α-β 1 ccm (10^{-6}) = 0,00000029 g/kg	± 0	180	keine Wirkung
11^{02}	α-β 1 ccm (10^{-5}) = 0,0000029 g/kg	± 0	180	„ „
11^{04}	α-β 1 ccm (10^{-4}) = 0,000029 g/kg	± 0	180	„ „
11^{06}	α-β 1 ccm (10^{-3}) = 0,00029 g/kg	± 0	180	„ „
11^{08}	α-β 1 ccm 1 : 500 = 0,00057 g/kg	— 5 sofort, aber seicht, dann langs. Steigen bis z. Ausgangsdruck	180	Krampfatmung
11^{16}	α-β 1 ccm 1 : 100 = 0,0029 g/kg	— 25 sofort, aber nicht steil, bleibt 30 Sek. gesenkt. Volle Erholung n. 8 Min.	nicht gezählt	Krämpfe
11^{16} — 12^{24}	—	Pause	—	—
12^{24}	—	Druck = 60	—	—
12^{25}	α-β 3 ccm 1 : 50 = 0,017 g/kg	sof. einsetz., aber allmählich. Absink. bis zur Nullinie innerhalb 1 Minute	–	sofort Atemstillstand; Krämpfe; Herzstillstand erst 1 Min. nach dem Atemstillstand

Aus dem vorstehend angeführten Versuch ergibt sich, daß je 1 ccm α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid in den Konzentrationen 1 : 1 000 000 (= 0,00000029 g/kg) bis 1 : 1000 (also bis 0,00029 g/kg) keine Wirkung hervorrief. Nach Einspritzung von 1 ccm 1 : 500 (= 0,00057 g/kg) war eine leichte wellenförmige Blutdruckschwankung festzustellen; 1 ccm 1 : 100 (= 0,0029 g/kg) senkte den Blutdruck um 25 mm Quecksilber, gleichzeitig zeigte sich Krampfatmung, Erholung trat nach 8 Minuten ein. Nach Einspritzen von 3 ccm 1 : 50 (= 0,017 g/kg) trat sofortiger Atemstillstand ein. Danach stetiges Absinken des Blutdruckes unter Kleinerwerden der Pulsationen bis zur Nullinie,

Herzstillstand. Tod nach 1 Minute. Hier trat also zweifellos primärer Atemstillstand ein, wie das von E. Schulze bei allen Tierarten festgestellt worden ist.

α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazoliumchlorid zeigte mit 1 ccm 1 : 10 000 (= 0,000029 g/kg) bis 1 ccm 1 : 100 (= 0,0029 g/kg) keine Wirkung auf den Blutdruck. Nach Einspritzung von 1 ccm 1 : 50 (= 0,0057 g/kg) schnell einsetzende Abnahme der Atmung. Die Atemstörung dauerte etwa 25 Sekunden. Der Blutdruck fiel nach Eintritt der Atemstörung um etwa 20 mm Hg, stieg aber verhältnismäßig schnell nach 2 Minuten wieder zum Ausgangsdruck an. Bei Anwendung von 2 ccm 1 : 50 (= 0,012 g/kg) sofortiger Atemstillstand, der spontan, langsam, aber vollständig reversibel war. Der Blutdruck fiel auch hier nach Eintritt der Atemstörung um 20 mm Hg und stieg langsam aber stetig innerhalb 6 Minuten auf den Ausgangsdruck an.

α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazoliumchlorid wies mit 1 ccm 1 : 10 000 (= 0,000029 g/kg) bis 1 ccm 1 : 1000 (= 0,00029 g/kg) keine Wirkung auf. Nach Einspritzen von 1 ccm 1 : 500 (= 0,00057 g/kg) zeitweise Krampfatmung und Steigen des Blutdruckes um 5 mm Quecksilber: 1 ccm der 0,8prozentigen Lösung (= 0,0023 g/kg) rief Krampfatmung und Steigen des Blutdrucks um 5 mm Hg hervor. Mit 2 ccm der 0,8prozentigen Lösung (= 0,0046 g/kg) trat Krampfatmung und länger anhaltende Blutdrucksteigerung (10 Minuten) um etwa 15 mm Quecksilber ein.

1.3-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid rief mit 1 ccm 1 : 1000 (= 0,00037 g/kg) keine Wirkung hervor. Bei Einspritzen von 1 ccm 1 : 100 (= 0,0037 g/kg) war eine leichte welleniörmige Blutdruckschwankung festzustellen. Mit 1 ccm 1 : 50 (0,0074 g/kg) stieg der Blutdruck ohne Vorausgehen

Tabelle 4

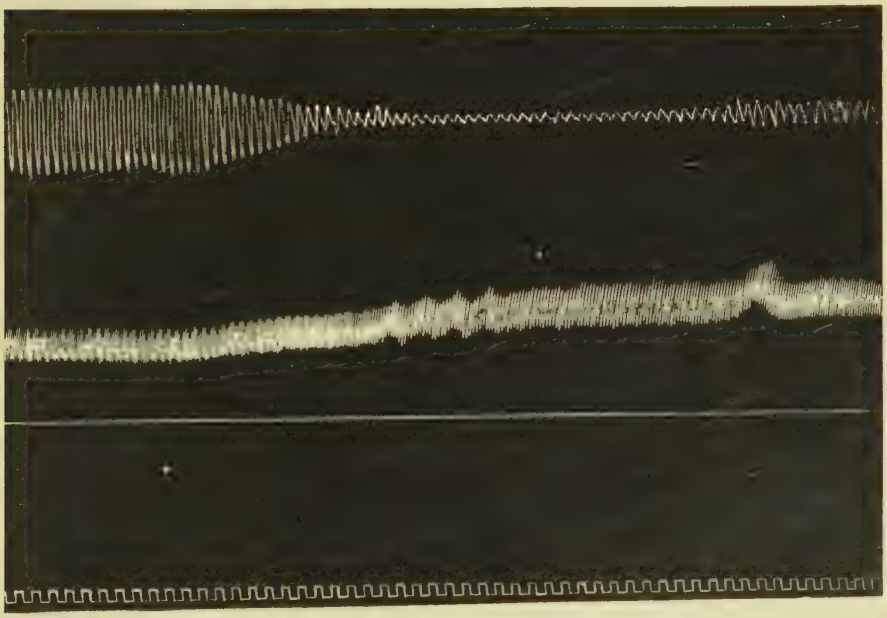
Blutdruckwirkung der Triazoliumverbindungen am urethanisierten Kaninchen

Triazolium-Verbindungen	Art der Blutdruckwirkung	mmim. blutdruckwirks. Dosis g/kg ureth. Kanin.	Letale Dos. g/kg urethan. Kanin.	Z. Vergl. Dos. letal. min g/kg norm. Ka.	Bemkg. insbes. über die Beeinflussung der Atmung
α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazolium-chlorid	nur Senkung	0,00057	0,017	0,04	Bei Anwendng. größererDosen primäre Atemschädigung u. Krämpfe
α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazoliumchlorid	„ „	0,0057	nicht ermittelt	0,109	„ „ „
α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazoliumchlorid	nur Steigerung	0,00057	„ „	0,072	„ „ „
1.3-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid	Steigerung mit 1 ccm 1 : 10. Nach 10 Min. Sink. b. z. Nullin.	0,0037	0,037	0,097	„ „ „
1.2-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid	Steigerung	0,00037	nicht ermittelt	0,101	„ „ „

einer sichtbaren Atemstörung nach 10 Sekunden um 10 mm Hg an und hielt sich 4 Minuten auf dieser Höhe. Bei 0,5 ccm 1 : 10 (0,019 g/kg) setzte sofortiger Atemstillstand ein, die Atemstörung ging langsam aber vollständig nach 1 Minute zurück. Der Blutdruck stieg mit Eintritt der Atemstörung um 20 mm Quecksilber und hielt sich 3 Minuten auf dieser Höhe. Bei 1 ccm 1 : 10 (= 0,037 g/kg) trat sofortiger Atemstillstand ein, der auch nicht durch Anwendung künstlicher Atmung zu beheben war (auf Einspritzen analeptischer Mittel wurde absichtlich verzichtet); der Blutdruck stieg innerhalb 20 Sekunden um 30 mm Quecksilber und hielt sich auffallend lange (10 Minuten) auf dieser Höhe, sank dann unter Kleinerwerden der Pulsation (die Pulsfrequenz war zunächst nicht vermindert) auf die Nullinie, wobei noch deutliche Herzpulsationen in Erscheinung traten; erst nach 2 Minuten trat völliger Herzstillstand ein. Also auch hier Tod durch primäre Atemlähmung.

1.2-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid rief bei 1 ccm 1 : 1000 (= 0,00037 g/kg) eine Blutdrucksteigerung ohne Vorausgehen einer Atemstörung um 15 mm Quecksilber hervor. Bei 1 ccm 1 : 100 (= 0,0037 g/kg) trat sofort Krampfatmung und danach Steigen des Blutdrucks um 15 mm Quecksilber ein, ebenso bei 1 ccm 1 : 50 (= 0,0072 g/kg). Bei Einspritzen von 0,5 ccm 1 : 10 (= 0,019 g/kg) stieg der Blutdruck, wie aus der folgenden Abbildung ersichtlich ist, nach Eintritt der Atemstörung innerhalb 30 Sekunden um 55 mm Quecksilber an und hielt sich 5 Minuten auf dieser Höhe.

Abbildung 2



a

Erklärung zu Abbild. 2: Blutdruckversuch am urethanisierten Kaninchen. Oberste Kurve = Atmung. Mittlere Kurve = Blutdruck, darunter die Nullinie. Ganz unten Zeit = je 2 Sekunden. Bei a: 0,5 ccm 10 % 1.2-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid = 0,019 g/kg.

Zusammenfassend ist zu den Blutdruckversuchen zu sagen (s. Tabelle S. 16), daß die Triazoliumpräparate keine gleichartige Wirkung auf den Blutdruck ausübten, wie dies z. B. bei den Versuchen an den Blutgefäßen und am Darm der

Fall war, sondern α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid und α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazoliumchlorid riefen ausschließlich eine Blutdrucksenkung, die beiden isomeren Dimethyl-benzo-triazoliumchloride und α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazoliumchlorid eine mehr oder weniger starke Blutdrucksteigerung hervor. In allen Fällen trat die Blutdruckwirkung in Begleitung einer mehr oder weniger starken Schädigung der Atmung ein. Die beiden im Blutdruckversuch bestimmten tödlichen Dosen von α-β-Naphtho-diphenyl-triazoliumchlorid und 1.3-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid am narkotisierten Kaninchen betrugen im Vergleich zu der von Schulze bestimmten ungefähr nur ein Drittel der Dosen am normalen Kaninchen. Die stärkste Wirksamkeit auf den Blutdruck war bei dem 1.2-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid festzustellen, bei diesem Präparat beobachtete auch Schulze ein besonders starkes Hervorquellen der Augen, z. B. bei Mäusen (auch nach subkutaner Injektion). Eine Blutdruckwirkung überhaupt setzte bei den einzelnen Präparaten in folgender Reihenfolge ein (s. Tabelle 4 S. 16):

1.2-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid,
α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazoliumchlorid,
α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid,
1.3-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid,
α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazoliumchlorid.

5. Wirkung auf den Darm

Versuche am isolierten Dünndarm des Kaninchens nach Magnus[4])

Zu den Versuchen am isolierten Dünndarm nach Magnus benutzte ich junge Kaninchen, die in tiefer Aethernarkose durch Nackenschlag getötet wurden. Ich präparierte den Darm in toto heraus und brachte ihn nach Abtrennung des Netzes und nach vorsichtiger Säuberung und Ausspülung mit Ringer in sauerstoffgesättigte Ringerlösung von Zimmertemperatur. Je zwei benachbarte ungefähr 2 cm lange Darmstücke wurden in den mit Ringerlösung gefüllten Badgefäßen eines besonderen (nach Angaben von Professor Gurber gebauten und von Loening[5]) eingehend beschriebenen) Apparates aufgehängt. Die Badgefäße stellten je 20 ccm fassende Glaszylinder dar, die unten in ein enges, den Boden des Thermostaten durchsetzendes Rohr ausliefen, das mittels Schlauch mit je einem weiteren gleichgroßen Zylinderglas verbunden war. Das Heben und Senken dieses äußeren Zylinderglases gestattete das Füllen und Leeren der fixierten Badgefäße ohne Lageveränderung und ohne Abkühlung der bei konstant 37 °C gehaltenen Präparate. Das Zuführen der Pharmaka geschah so, daß die Badflüssigkeit und die vorher in bestimmter, fertiger Endkonzentration angesetzte Triazoliumlösung um 2 °C überwärmt (um Abkühlung mit Sicherheit zu vermeiden) von den äußeren Zylindergefäßen aus zugegeben wurde. Auf diese Weise kam stets nur die gewünschte Endkonzentration der Triazoliumverbindungen mit dem Darmpräparat in Berührung. Der Sauerstoff wurde durch die gleichzeitig zur Befestigung des einen Darmendes dienenden, aus Glasrohr bestehenden Galgen in die Badgefäße zugeführt, und zwar so, daß der Sauerstoff in langsamem, stetigem Strom durch die Flüssigkeit hindurchperlte. Die mit dem einen Ende am Glasgalgen befestigten Präparate wurden am anderen Ende mit einer Klammer aus V2a-Stahl gefaßt und mittels Faden mit einem leichten Hebel verbunden, der die Bewegungen des Darmes mit achtfacher Vergrößerung auf dem Kymographion verzeichnete. Stets wurden gleichzeitig zwei Präparate geprüft und die Kurven senkrecht übereinander aufgeschrieben.

Zuerst prüfte ich das bei allen vorausgegangenen Untersuchungen als die wirksamste Triazoliumverbindung befundene α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid. Bei Anwendung der Konzentrationen 1 : 10 000 000 (10^{-7}) bis 1 : 1 000 000 (10^{-6}) zeigte das Kurvenbild keine sichtbaren Veränderungen.

Bei 1 : 100 000 (10^{-5}) war eine zum Teil spontan reversible Abnahme des Tonus und der Amplituden zu sehen; 1 : 10 000 (10^{-4}) rief eine starke Abnahme des Tonus, der Amplituden sowie der Frequenz hervor, bis zu der nach ¾ Minute eintretenden Lähmung, die trotz sofortigem, mehrfachem Ausspülen mit Ringerlösung nicht aufzuheben war. Bei 1 : 1000 (10^{-3}) trat sofort irreversibler Stillstand ein.

Da die übrigen Triazoliumverbindungen ähnliche Wirkungsbilder wie das α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid erkennen ließen, und um einen Vergleich der Wirksamkeit der Triazoliumsalze besser zu ermöglichen, habe ich die Ergebnisse der Versuche am isolierten Dünndarm in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 5

Pharmakologische Wirkung einiger Triazoliumchloride auf den isolierten Dünndarm des Kaninchens (nach Magnus)

Konzentration d. Triazolium-verbindungen	α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazol.-chlorid	α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazol.-chlorid	α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazol.-chlorid	1.3 Dimethyl-benzo-triazo-lium-chlorid	1.2-Dimethyl-benzo-triazo-lium-chlorid
1 : 10 000 000 — 1 : 1000 000	keine sicht-bare Wirkung	keine sicht-bare Wirkung	keine sicht-bare Wirkung	keine sicht-bare Wirkung	keine sicht-bare Wirkung
1 : 100 000	schwache Ab-nahme d. To-nus u. d. Am-plitude z. T. spontan re-versibel	„ „	„ „	„ „	„ „
1 : 10 000	stärkere Ab-nahme d. Am-plitude, d. Fre-quenz u. d. To-nus, Stillstand n. ¾ Min. Keine Erholung	„ „	Eben sichtbar. Abnahme der Amplituden, ohne Frequenz- u. Tonusänder.	„ „	„ „
1 : 1 000	sofort irrever-sibler Still-stand unter Tonussenkung	Eben sichtbar. Abnahme der Amplitud. ohne Frequenz- und Tonus-änderung	stark. Abnahm. der Amplitude ohne Frequenz- u. Tonusänder. bis z. Lähmung n. 1¾ Minuten. Langs. und un-vollstdg. Erhol.	„ „	„ „
1 : 500	nicht geprüft	Starke Abnah-me d. Ampli-tuden ohne Frequenz- und Tonusänder. bis z. Lähmung n. 2 Min. Keine Erholung	sofort irrever-sibl. Stillstand unter Tonus-senkung	Abnahme des Tonus u. der Frequenz ohne Amplituden-verkleinerung	Abnahme des Tonus u. der Frequenz ohne Amplituden-verkleinerung
1 : 100	„ „	sofort irrever-sibler Still-stand	nicht geprüft	starke Abnah-me der Ampli-tuden, d. Tonus u. d. Frequenz bis z. Lähmung n. 3¼ Min. Kein. Erholung	sehr starke Abnahme des Tonus, d. Am-plituden u. der Frequenz b. z. Lähmung nach 1¾ Min. Keine Erholung

α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazoliumchlorid führte erst bei einer Konzentration von 1 : 1000 (10^{-3}) zu eben sichtbarer Abnahme der Amplituden ohne Frequenz- und Tonusänderung. 1 : 500 rief starke Abnahme der Amplituden und des Tonus hervor bis zum Stillstand nach 2 Minuten; Erholung trat trotz mehrfachem Ausspülen mit Ringer nicht ein.

α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazoliumchlorid wies bei 1:10000 (10^{-4}) eben sichtbare Abnahme der Amplituden ohne Frequenz- und Tonusänderung auf. Bei 1 : 1000 (10^{-3}) ließ sich ohne Aenderung der Frequenz und des Tonus eine starke Abnahme der Amplituden bis zur Lähmung nach 1¾ Minuten erkennen. Nach dreimaligem Ausspülen mit Ringerlösung erholte sich das Präparat langsam und unvollkommen. Bei 1 : 500 trat sofortiger irreversibler Stillstand unter Tonussenkung ein.

1.3-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid erzeugte erst in der Konzentration von 1 : 500 eine schwache Tonus- und Frequenzabnahme ohne Amplitudenveränderung; 1 : 100 (10^{-2}) bewirkte eine starke Abnahme des Tonus, der Frequenz, sowie der Amplituden bis zur Lähmung nach 3¼ Minute. Hier war keine Erholung des Präparates herbeizuführen.

1.2-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid rief bei Anwendung der Konzentration 1 : 500 Abnahme des Tonus und der Frequenz ohne Amplitudenveränderungen hervor. Bei 1 : 100 sehr starke Tonus-, Frequenz- und Amplitudenabnahme bis zur Lähmung nach 1¾ Minute. Erholung mit Ringerlösung war nicht möglich.

Zusammenfassend läßt sich zu den Versuchen am isolierten Dünndarm sagen, daß die Triazoliumverbindungen am Darm nur lähmende Wirkungen ausübten und in ihrer Wirksamkeit wieder die gleiche Reihenfolge aufwiesen wie in ihrer Toxizität an der Maus und in ihrer Herz- und Gefäßwirkung.

6. Prüfung auf lokalanästhetische Wirkung

(Versuche an der Cornea des Kaninchenauges)

Um die Präparate auf eine etwaige lokalanästhetische Wirkung zu prüfen, brachte ich die Lösungen der zu untersuchenden Triazoliumverbindungen an der Hornhaut des Kaninchenauges zur Einwirkung. Zu jedem Versuch wurde ein Kaninchen nur einmal pro Tag benutzt, und zwar diente das eine Auge zur Prüfung mit der Triazoliumlösung, das andere zur Kontrolle. Im einzelnen ging ich folgendermaßen vor: Nach Abschneiden der Wimperhaare, deren Entfernung deshalb nötig ist, weil bei Berühren der Cilien der Reflex trotz bereits eingetretener Anästhesie der Hornhaut positiv ausfällt, brachte ich mit einer ½-ccm-Spritze mit einer darauf aufgesetzten stumpfen Metallkanüle immer die gleiche Menge (0,25 ccm) der zuvor neutralisierten und mit Warmblüterringer angesetzten Triazoliumsalzlösung ins Auge. Hierbei wurde durch Zudrücken des inneren Lidwinkels und Bewegen der Lider dafür gesorgt, daß einerseits keine Flüssigkeit ausfloß und andererseits die Hornhaut während der stets eine Minute lang dauernden Einwirkungszeit ständig von der zu prüfenden Giftlösung umspült war. Nach einer Minute ließ ich den Rest der Flüssigkeit ablaufen und begann sofort mit der Prüfung des Hornhautreflexes. Hierzu benutzte ich eine Reizborste aus Glas mit einem rechtwinklig abgebogenen Ende mit abgerundeter Glasspitze, die ich genau in der Mitte der Hornhaut aufsetzte. Die Prüfung wurde in regelmäßigen Abständen von einer Minute eine halbe Stunde lang ausgeführt.

Von α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid prüfte ich die Konzentrationen 1 : 10 000, 1 : 1000, 1 : 500, 1 : 100 und 1 : 50, fand aber

in keinem Falle eine Abnahme der Empfindlichkeit der Hornhaut, woraus geschlossen werden konnte, daß α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid selbst zu 2 Prozent keine Anästhesie an der Hornhaut bewirkte. Ob noch höhere Konzentrationen eine anästhetische Wirkung zeigen würden, war nicht festzustellen, da sich höhere Konzentrationen nicht herstellen ließen. Bei den beiden isomeren α-β-Naphtho-dimethyl-triazoliumverbindungen prüfte ich die Konzentrationen 1 : 10 000, 1 : 1000, 1 : 500, 1 : 100 und 1 : 50, bei den beiden isomeren Dimethyl-benzo-triazoliumverbindungen die Lösungen 1 : 1000, 1 : 500, 1 : 100 und 1 : 50, aber auch bei diesen vier Triazoliumverbindungen ließ sich keine Anästhesie der Hornhaut nachweisen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei allen fünf Triazoliumverbindungen eine lokalanästhetische Wirkung an der Hornhaut des Kaninchens nicht nachweisbar war.

7. Prüfung auf Pupillenwirkung

(Versuche am Katzenauge in situ)

Um die Triazoliumverbindungen auf eine etwaige Pupillenwirkung zu prüfen, träufelte ich Katzen je 0,15 ccm der entsprechenden Triazoliumsalzlösung in das eine Auge ein, während das andere Auge zur Kontrolle diente. Auch hier wurden, wie bei den im vorigen Abschnitt beschriebenen Versuchen, die zu untersuchenden Triazoliumsalzlösungen neutralisiert und mit Warmblüterringerlösung angesetzt. Ich prüfte die folgenden Lösungen:

α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid 1 : 10 000, 1 : 1000, 1 : 500, 1 : 100 und 1 : 50;

von den beiden isomeren α-β-Naphtho-dimethyl-triazoliumchloriden 1 : 10 000, 1 : 1000, 1 : 500, 1 : 100 und 1 : 50;

von den beiden isomeren Dimethyl-benzo-triazoliumverbindungen 1 : 10 000, 1 : 1000, 1 : 500, 1 : 100 und 1 : 10.

Es ergab sich, daß weder eine Erweiterung der maximal durch Belichtung mit einer 40-Watt-Lampe verengten, noch eine Verengerung der im Dunklen erweiterten Katzenpupille durch die fünf Triazoliumverbindungen hervorgerufen wurde. Oertliche Reizerscheinungen an der Schleimhaut des Auges erzeugte nur das α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid bei einer Konzentration von 1 : 100 und 1 : 50 (wie auch bei den Versuchen an der Cornea des Kaninchenauges).

III. Besprechung der Versuchsergebnisse

Die vorausgegangenen Untersuchungen von Erhart Schulze hatten Aufschluß über die Toxizität und die Wirkungsweise der fünf geprüften Triazoliumverbindungen am ganzen Tier gegeben und hatten außerdem gezeigt, daß keiner dieser Substanzen die etwa zu erwartende zentral schmerzstillende, morphinähnliche Wirkung zukam.

Meine Untersuchungen, welche die Fortsetzung und Erweiterung der Arbeit von Schulze darstellen, ergaben in erster Linie eine verhältnismäßig starke Gefäßwirkung. Vor allem zeigte α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid eine sehr starke, quantitativ fast an die Adrenalinwirksamkeit heranreichende gefäßverengernde Wirkung. Gegen eine in qualitativer Hinsicht adrenalinartige Wirkung sprach aber die Tatsache, daß erstens die Gefäßwirkung, besonders nach

höheren Konzentrationen, schlecht und unvollkommen reversibel war, und daß zweitens gerade α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid im Blutdruckversuch ausschließlich blutdrucksenkende Wirkung zeigte, während das an den isolierten Gefäßen bedeutend weniger wirksame 1.2-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid im Blutdruckversuch eine verhältnismäßig kräftige Blutdrucksteigerung hervorrief. Da Schulze nach Injektion gerade dieser Triazoliumverbindung ein besonders starkes Hervorquellen der Augen, z. B. bei Mäusen (auch nach subkutaner Injektion), auftreten sah, dürfte die von Schulze beobachtete Vergiftungserscheinung wohl doch mit der blutdruckerhöhenden Wirkung dieses Stoffes zusammenhängen können.

Am Herzen und am Darm wiesen die fünf Triazoliumverbindungen wie an den Blutgefäßen qualitativ die gleiche, und zwar ausschließlich lähmende Wirkung auf. Auch hier war die Erholung schlecht, was auf eine bleibende Zellschädigung schließen läßt, deren Angriffspunkt um so eher in die Muskulatur zu verlegen sein dürfte, als eine Wirkung auf periphere Nerven nicht festgestellt werden konnte: Erhart Schulze fand selbst nach tödlichen Dosen keine Herabsetzung der Erregbarkeit der motorischen Nervenendigungen des Skelettmuskels, während ich, selbst mit den höchstmöglichen Konzentrationen, keine Ausschaltung der sensiblen Nervenendigungen (an der Hornhaut des Kaninchenauges) erzielen konnte. Gegen die Einwirkung auf das vegetative Nervensystem spricht u. a. das völlige Fehlen einer Pupillenwirkung.

Bei den Blutdruckuntersuchungen bestätigte sich der von Erhart Schulze an vier Tierarten erhobene Befund, daß von allen fünf Triazoliumverbindungen die Atmung primär und stark geschädigt wurde.

Im übrigen ließen sich hinsichtlich ihrer Wirkung auf das isolierte Herz, auf die isolierten Blutgefäße und auf den isolierten Darm die Verbindungen in derselben Reihe ordnen, wie dies ihrer Toxizität für die Maus bei intravenöser Injektion entsprach.

Die durch die Untersuchungen von Schulze hinsichtlich der morphinähnlichen Wirkung enttäuschte Hoffnung auf eine therapeutische Brauchbarkeit der fünf Triazoliumverbindungen wurde somit durch meine Untersuchungen in keiner Weise gestärkt. Vielmehr dürften die toxischen Wirkungen der geprüften Triazoliumverbindungen eine therapeutische Anwendung von vornherein ausschließen.

Andererseits haben die Untersuchungen von Schulze und meine eigenen Versuche einen Einblick in den Wirkungsmechanismus einer Gruppe chemisch verwandter, eigenartig aufgebauter Stoffe ergeben, deren pharmakologische Wirkung — abgesehen von den wenigen orientierenden Versuchen von Binz[6]) über das α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid — bisher unerforscht waren.

IV. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt eine Fortsetzung und Erweiterung der pharmakologischen Untersuchungen von Erhart Schulze über die fünf folgenden Triazoliumverbindungen dar:

1. α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid,
2. α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazoliumchlorid,
3. α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazoliumchlorid,
4. 1.3-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid,
5. 1.2-Dimethyl-benzo-triazoliumchlorid.

Es wurde die Wirkung auf das Herz, auf die Blutgefäße, auf den Blutdruck und auf den Darm untersucht, ferner wurden die Präparate auf etwaige lokalanästhetische Wirkung und Pupillenwirkung geprüft.

Auf das Herz, und zwar auf das isolierte Froschherz nach Straub, wirkten alle Triazoliumpräparate qualitativ gleichartig, indem sie unter Abnahme der Hubhöhen und erheblicher Frequenzverlangsamung zum Stillstand in Diastole führten. Die Wirkung war, besonders nach Anwendung höherer Konzentrationen, schlecht oder überhaupt nicht reversibel, was als Ausdruck einer besonderen zellschädigenden Wirkung der Triazoliumverbindungen anzusehen sein dürfte. In quantitativer Hinsicht erwies sich das α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid als die giftigste Triazoliumverbindung, es folgten dann die isomeren α-β-Naphthodimethyl-triazoliumchloride, von denen die 2.3-Verbindung giftiger als die 1.3-Verbindung war. Am wenigsten wirksam erwiesen sich die isomeren Dimethylbenzo-triazoliumverbindungen, von denen die 1.2-Verbindung stärker als die 1.3-Verbindung wirkte. Im übrigen ordnen sich die Triazoliumverbindungen nach ihrer Herzwirksamkeit in derselben Reihenfolge wie gemäß ihrer Toxizität für die Maus bei intravenöser Injektion (Erhart Schulze).

Auf die Blutgefäße, und zwar sowohl auf die isolierten Kaltblütergefäße (Froschgefäßpräparat nach Läwen-Trendelenburg), als auch auf die isolierten Warmblütergefäße (Katzenhinterschenkel nach Liebe) wirkten die Triazoliumverbindungen wieder qualitativ gleichartig, und zwar stets gefäßverengernd. Die Wirkung nahm mit steigender Konzentration ständig zu und war nur nach den schwächeren Konzentrationen voll auswaschbar, während die Wirkung der stärkeren Konzentrationen, wie am Herzen, schlecht oder nicht reversibel waren. Die Schwellenkonzentrationen der einzelnen Triazoliumverbindungen stimmten an den Frosch- und Katzengefäßen praktisch überein, dagegen war die Intensität der Gefäßverengerung (gemessen in Prozent der Abnahme der Durchflußmengen) an den Froschgefäßen größer als an den Katzengefäßen, während es sich mit der Dauer der Wirkung (gemessen an der Erholungszeit) umgekehrt verhielt. In quantitativer Hinsicht war α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid bei weitem das wirksamste Präparat, das mit seiner gefäßverengernden Schwellenkonzentration fast an die Adrenalinwirksamkeit heranreichte. Die anderen Triazoliumverbindungen folgten mit ihrer Gefäßwirkung in derselben Reihenfolge wie in ihrer Herzwirkung.

Auf den Blutdruck (am urethansierten Kaninchen) übten die Triazoliumpräparate keine gleichartige Wirkung aus: α-β-Naphtho-2.3-diphenyl-triazoliumchlorid und α-β-Naphtho-1.3-dimethyl-triazoliumchlorid riefen ausschließlich eine Blutdrucksenkung, die beiden isomeren Dimethyl-benzo-triazoliumchloride und α-β-Naphtho-2.3-dimethyl-triazoliumchlorid eine mehr oder weniger starke, im übrigen nicht steile, und verhältnismäßig lang anhaltende Blutdrucksteigerung hervor. In allen Fällen trat die Blutdruckwirkung in Begleitung einer mehr oder weniger starken Schädigung der Atmung ein. Eine tödliche Blutdrucksenkung folgte stets sekundär auf den primären irreversiblen Atemstillstand.

Auf den Darm, und zwar den isolierten Dünndarm des Kaninchens, übten die Triazoliumpräparate nur lähmende Wirkung aus. Sie wiesen bezüglich ihrer Wirksamkeit wieder dieselbe Reihenfolge wie gemäß ihrer Wirkung am isolierten Froschherzen und an den Gefäßpräparaten auf. Die Erholung war auch am Darm unvollkommen oder blieb nach Anwendung der höheren Konzentrationen ganz aus.

Eine lokalanästhetische Wirkung an der Hornhaut des Kaninchens konnte bei allen fünf Triazoliumverbindungen ebenso wenig wie eine Wirkung auf die Katzenpupille festgestellt werden.

Zum Schluß spreche ich Herrn Professor Dr. med. Otto Geßner für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen sowie für die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche meinen aufrichtigen Dank aus.

Schriftenverzeichnis

1) Schulze, E.: Inaugural-Dissertation, Halle 1936.
2) Geßner, O.: Habilitationsschrift, Marburg 1926, Sitz. ber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturw. zu Marburg, **61**, 138—250 (1926).
3) Liebe, S.: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **171**. 426. (1933.)
4) Magnus, R.: Pflügers Archiv f. Physiol. **102**. 123. (1906.)
5) Loening: Zeitschr. f. Biologie **62**. 61. (1913.)
6) Binz: Ber. Deutsch. Chem. Ges. **23**. 1315. (1890.)

Lebenslauf

Am 21. November 1911 wurde ich, Hilde Kirchner, in Rottleberode (Harz) als Tochter des Kaufmanns Hermann Kirchner und seiner Ehefrau, geb. Zehnpfund, geboren. Von Ostern 1918 besuchte ich die Volksschule in Stolberg (Harz), von Ostern 1925 bis August 1925 die Realschule in Mücheln, anschließend die Staatl. August-Hermann-Francke-Schule in Halle (Saale), wo ich Ostern 1932 die Reifeprüfung ablegte. Vom Sommersemester 1932 ab studierte ich an der Universität Halle Zahnheilkunde. Am 6. November 1933 bestand ich in Halle die zahnärztliche Vorprüfung und am 13. November 1935, ebenfalls in Halle, die zahnärztliche Prüfung. Von Januar 1936 bis Mai 1936 war ich im Pharmakologischen Institut Halle mit den Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit beschäftigt.